

Androl. (2009) 19:2-16  
DOI 10.1007/s12610-008-0002-y

REVUE

# Anomalies génétiques et infertilité masculine

## Genetic analysis of human male infertility

F. Vialard · B. Mandon-Pépin · F. Pellestor · A. Ziyat · M. Albert ·  
D. Molina-Gomes · J. Selva · M. Fellous

© Springer-Verlag 2009

**Résumé** Environ 15 % des couples sont confrontés à une infertilité. Dans la moitié des cas, la cause est masculine. Quatre-vingt-dix pour cent des causes d'infertilité chez l'homme ne sont toujours pas élucidées, certaines seraient dues à des causes génétiques ou environnementales ou les deux, impliquant alors des gènes de susceptibilité à caractériser. Les anomalies génétiques ont été recherchées par trois approches : 1) cytogénétique, surtout grâce au progrès de la cytogénétique moléculaire et l'analyse directe des gamètes par la technique d'hybridation moléculaire in situ. La découverte d'une anomalie chromosomique, cause la plus fréquente des infertilités (y compris la délétion de l'Y), ne permet pas facilement de faire la distinction entre une anomalie génique impliquée dans le remaniement et une anomalie mécanique intrinsèque de la méiose ; 2) l'analyse de gènes candidats utilise souvent les données obtenues dans les modèles animaux et principalement murins. Cette approche, très souvent utilisée dans la littérature, s'avère souvent longue, coûteuse et l'on découvre rarement une anomalie génique ; c'est le cas par exemple des gènes de méiose ; 3) l'approche mendélienne est évidemment

l'approche de choix, en étudiant les cas familiaux d'infertilité qui sont plus fréquents que nous le pensons.

**Mots clés** Infertilité masculine · Chromosome Y · Cytogénétique · Famille avec infertilité

**Abstract** Fifteen percent of couples are infertile and in about 50% of cases the cause is of male origin. The aetiology is still unknown in more than 90% of cases and there may be genetic or environmental causes. Three approaches are used to detect genetic causes for male infertility: 1) cytogenetics, resulting in particular from progress made in molecular cytogenetics and the direct analysis of gametes by in situ molecular hybridation techniques. When a chromosome anomaly, the most common cause of infertility, including deletion of the Y chromosome, is discovered, it is not easy to distinguish between gene anomalies resulting from change and mechanical anomalies that are an integral part of meiosis; 2) the analysis of candidate genes, which often uses data obtained from animal, usually murine, models. This approach, frequently described in the literature, tends to be lengthy, expensive and rarely results in the discovery of an abnormal gene, as is the case, for example, with meiotic genes; 3) Mendel's approach is clearly the preferred choice, studying as it does cases of inherited infertility, which is much more widespread than we might think.

**Keywords** Male infertility · Y chromosome · Cytogenetics · Infertile family

## Introduction

Environ 15 % des couples sont confrontés à une infertilité. Dans la moitié des cas, la cause est masculine. Il peut s'agir d'une anomalie quantitative ou qualitative du sperme comme une anomalie morphologique des spermatozoïdes (térazoospermie) ou encore la combinaison de plusieurs anomalies.

B. Mandon-Pépin · A. Ziyat · M. Fellous (✉)  
Université Denis-Diderot, Université Paris Descartes, Inra,  
institut Cochin, 2, place Jussieu, F-75251 Paris cedex 05, France  
e-mail : marc.fellous@inserm.fr

F. Vialard · M. Albert · D. Molina-Gomes · J. Selva  
Service de biologie de la reproduction et de cytogénétique,  
CHI de Poissy-Saint-Germain, 20, rue Armagis,  
F-78100 Saint-Germain-en-Laye, France

F. Vialard · M. Albert · D. Molina-Gomes · J. Selva  
EA 2493, université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines,  
1, rue du Champ-Gaillard, F-78303 Poissy cedex, France

F. Pellestor  
Service de médecine et biologie de la reproduction,  
CHRU de Montpellier, 37, avenue du Doyen-Gaston-Giraud,  
F-34295 Montpellier, France

F. Pellestor  
Inserm U847, hôpital Saint-Éloi, F-34295 Montpellier, France

Quatre-vingt-dix pour cent des causes d'infertilité chez l'homme ne sont toujours pas élucidées. Certaines seraient dues à des causes génétiques ou environnementales ou les deux, impliquant alors des gènes de susceptibilité à caractériser.

Trois arguments en faveur d'une origine génétique de l'infertilité doivent être cités :

- les réarrangements chromosomiques sont retrouvés avec une fréquence supérieure à la normale chez des hommes infertiles. Ces réarrangements pourraient être responsables d'une anomalie mécanique de la méiose mais aussi de l'inactivation d'un gène crucial pour la spermatogenèse ;
- des cas familiaux de stérilité ont été décrits dans la littérature, avec plusieurs membres d'une fratrie atteints ou plusieurs individus infertiles de la même famille sur plusieurs générations (oncle-neveu par exemple). La présence de consanguinité chez les parents de certains patients stériles laisse à supposer une transmission récessive de gènes mutés impliqués dans la spermatogenèse ;
- les modèles animaux montrent que des mutations géniques spontanées ou induites sont responsables d'infertilité. On estime, sur la base de l'extrapolation à l'homme des données obtenues à partir de l'étude du génome de la drosophile ou de la souris, que les gènes impliqués dans le bon déroulement de la spermatogenèse sont plusieurs centaines, voire des milliers.

Les anomalies génétiques ont été recherchées chez l'homme à partir de trois approches :

- la cytogénétique ;
- l'étude de gènes candidats découverts dans les modèles murins ;
- les études de familles.

## Anomalies cytogénétiques

Grâce au progrès de la cytogénétique moléculaire et l'analyse directe des gamètes par la technique d'hybridation moléculaire in situ, de nombreuses avancées ont été possibles pour tenter d'expliquer l'impact des remaniements chromosomiques sur la gamétogenèse.

Les anomalies génétiques les plus fréquemment associées à des troubles de la gamétogenèse, et plus particulièrement chez l'homme, sont les anomalies chromosomiques que l'on peut classer en deux grandes catégories, celles affectant le nombre des chromosomes (aneuploïdies) et celles touchant leur structure. Si certaines d'entre elles sont associées à un syndrome clinique particulier, d'autres peuvent se révéler uniquement par un phénotype d'infertilité [1,2]. Les aneuploïdies (anomalies de nombre des chromosomes) et anomalies de structures sont retrouvées dans 14 % des azoospermies, avec des anomalies touchant préférentiellement les gonosomes (chromosomes sexuels) et dans 5 % des

oligospermies avec des anomalies touchant préférentiellement les autosomes.

## Syndrome de Klinefelter et autres aneuploïdies

Le syndrome de Klinefelter (47,XXY) est sûrement la cause chromosomique, voire génétique, d'infertilité masculine la plus fréquente dans la population générale [3].

Parmi les patients infertiles, sa fréquence peut atteindre plus de 3 % [4]. Ce syndrome est caractérisé par une altération majeure de la spermatogenèse conduisant le plus souvent à une azoospermie. L'infertilité pourrait être due à :

- une anomalie de la méiose, la formation du complexe synaptonémal de l'X et l'Y dans la vésicule sexuelle pourraient être perturbés [5] par la présence d'un chromosome X surnuméraire ;
- la surexpression de gènes sur l'X et/ou l'Y : sept gènes de spermatogenèse sont en effet portés par l'X : *FTHL17*, *USP26*, *TKTL1*, *TAF2Q*, *TAF7L*, *NFX2*, *TEX13A/B*, ainsi que le gène du récepteur aux androgènes (AR), le gène *FMRI* impliqué dans le syndrome de l'X fragile et le gène de l'hélicase *XH2* [6].

Néanmoins, il existe des cas de syndrome de Klinefelter, le plus souvent dans les cas de mosaïques, associant des cellules 47,XXY majoritaires à une faible proportion de cellules 46,XY, où l'on retrouve des spermatozoïdes lors d'une biopsie testiculaire ou, beaucoup plus rarement, dans l'éjaculat [7]. En effet, dans certains cas, quelques foyers de spermatogenèse persistent, et la découverte de spermatozoïdes prélevés chirurgicalement permet de réaliser une ICSI. Cependant, l'utilisation de ces spermatozoïdes induit une augmentation du risque d'aneuploïdie. Pour expliquer l'augmentation de la fréquence des aneuploïdies spermatiques, deux hypothèses ont été proposées : la première est que les spermatogonies 47,XXY entrant en méiose induisent une augmentation de l'incidence des hyperploïdies, la seconde est que seules les spermatogonies normales 46,XY sont capables d'achever la spermatogenèse mais dans un environnement testiculaire très défavorable et lié à une augmentation des aneuploïdies.

L'hypothèse la plus probable, et qui a été vérifiée sur des modèles murins, est que seule des cellules 46,XY sont capables d'achever leur différenciation chez des sujets qui sont en fait en mosaïque, mais que celle-ci se fait dans un environnement testiculaire défavorable, ce qui augmenterait de quelques pour cent seulement les erreurs de ségrégation, à la fois en première et en deuxième division méiotique [8]. La question se pose alors de savoir si ce risque plus élevé de malségrégation chromosomique peut affecter également des autosomes comme le 21.

Afin d'écarter ou de confirmer les différentes hypothèses chez l'homme, nous avons commencé une étude [9],

dont l'objectif était de comparer les taux d'aneuploïdies spermatiques dans quatre groupes de patients : les patients Klinefelter, les patients ayant une azoospermie d'origine sécrétoire à caryotype normal, les patients ayant une azoospermie d'origine excrétoire et une population témoin de patients ayant des caractéristiques spermatiques normales selon les critères de l'OMS et une descendance.

Au total, les résultats préliminaires montrent :

- des taux identiques d'aneuploïdie spermatique entre le groupe témoin et le groupe des patients ayant une azoospermie d'origine excrétoire ;
- des taux identiques d'aneuploïdie spermatique entre le groupe Klinefelter et le groupe des patients ayant une azoospermie d'origine sécrétoire ;
- l'absence de pachytènes anormaux 47,XXY chez les patients Klinefelter ;
- un taux de désappariement des chromosomes X et Y identique entre les groupes Klinefelter et des patients ayant une azoospermie d'origine sécrétoire, mais significativement augmenté par rapport aux patients ayant une azoospermie d'origine excrétoire.

La fréquence élevée de spermatozoïdes aneuploïdes serait donc liée à des anomalies méiotiques survenues après le stade pachytène, donc probablement la conséquence d'une anomalie méiotique des spermatogonies initialement normales. Ces anomalies pourraient être soit liées à un environnement testiculaire délétère (à déterminer) provoquant de nombreuses malségrégations chromosomiques, soit liées à une prédisposition génétique ou bien à une interaction entre les deux phénomènes.

Cette hypothèse est renforcée par le fait qu'en cas d'azoospermie excrétoire inflammatoire ou infectieuse, il n'y a pas d'augmentation du taux d'aneuploïdie par rapport à des patients témoins à sperme normal, ni du taux de non-appariement des chromosomes X et Y.

Les anomalies observées ne concernent pas uniquement les patients Klinefelter mais tous les patients ayant une azoospermie sécrétoire et ne concernent pas uniquement la paire XY mais également les autosomes.

D'autres aneuploïdies peuvent toucher avec une plus grande fréquence les populations d'hommes infertiles, comme les doubles Y ou les petits marqueurs surnuméraires [1]. La nature hétérochromatique de ces derniers fait qu'ils pourraient s'associer préférentiellement au bivalent XY et gêner la formation de la vésicule sexuelle.

### Anomalies de structure des chromosomes

Parmi les anomalies de structure des chromosomes, les translocations robertsoniennes (fusions centriques) et réciproques peuvent être également responsables d'infertilité [4]. Étant donné le caractère plutôt aléatoire des points de

cassures chromosomiques rencontrés, il paraît peu vraisemblable que l'atteinte de la gamétogenèse soit due à la cassure d'un gène d'intérêt impliqué dans la formation des cellules germinales.

Par contre, le risque de malségrégation chromosomique dans les gamètes augmente la probabilité de voir naître un enfant porteur d'un syndrome malformatif avec retard mental mais également celui de fausses couches spontanées précoces, ce qui peut aboutir à un certain degré d'hypofertilité pour les couples concernés.

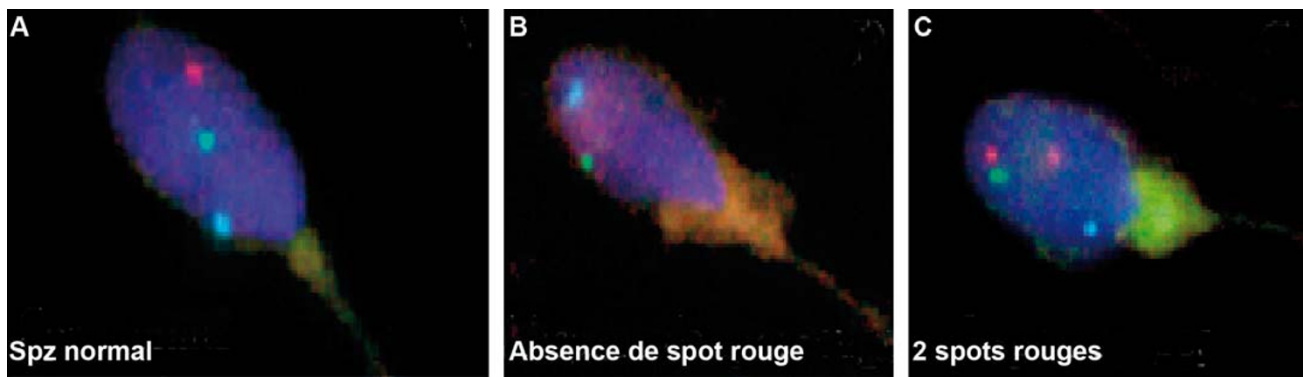
Une étude de la ségrégation réalisée sur les spermatozoïdes permet d'évaluer l'incidence des déséquilibres chromosomiques et ainsi, en fonction de leur viabilité, d'évaluer les risques d'échec d'implantation, de fausse couche précoce ou de naissance d'un enfant présentant un déséquilibre chromosomique lorsqu'un embryon est obtenu en FIV ou en ICSI. L'intérêt pratique de ce bilan nous conduit à proposer cette étude systématiquement aux patients infertiles avant assistance médicale à la procréation (AMP).

Une centaine de translocations réciproques ou robertsoniennes et une trentaine d'inversions ont fait l'objet d'analyses chromosomiques, et ces études ont fourni des données essentielles sur la diversité des taux de déséquilibres chromosomiques dans les gamètes ainsi que sur la distribution de ces déséquilibres à l'issue de la méiose. [10-14]. Elles constituent donc un outil pronostique important pour le conseil génétique apporté aux patients porteurs de remaniements chromosomiques.

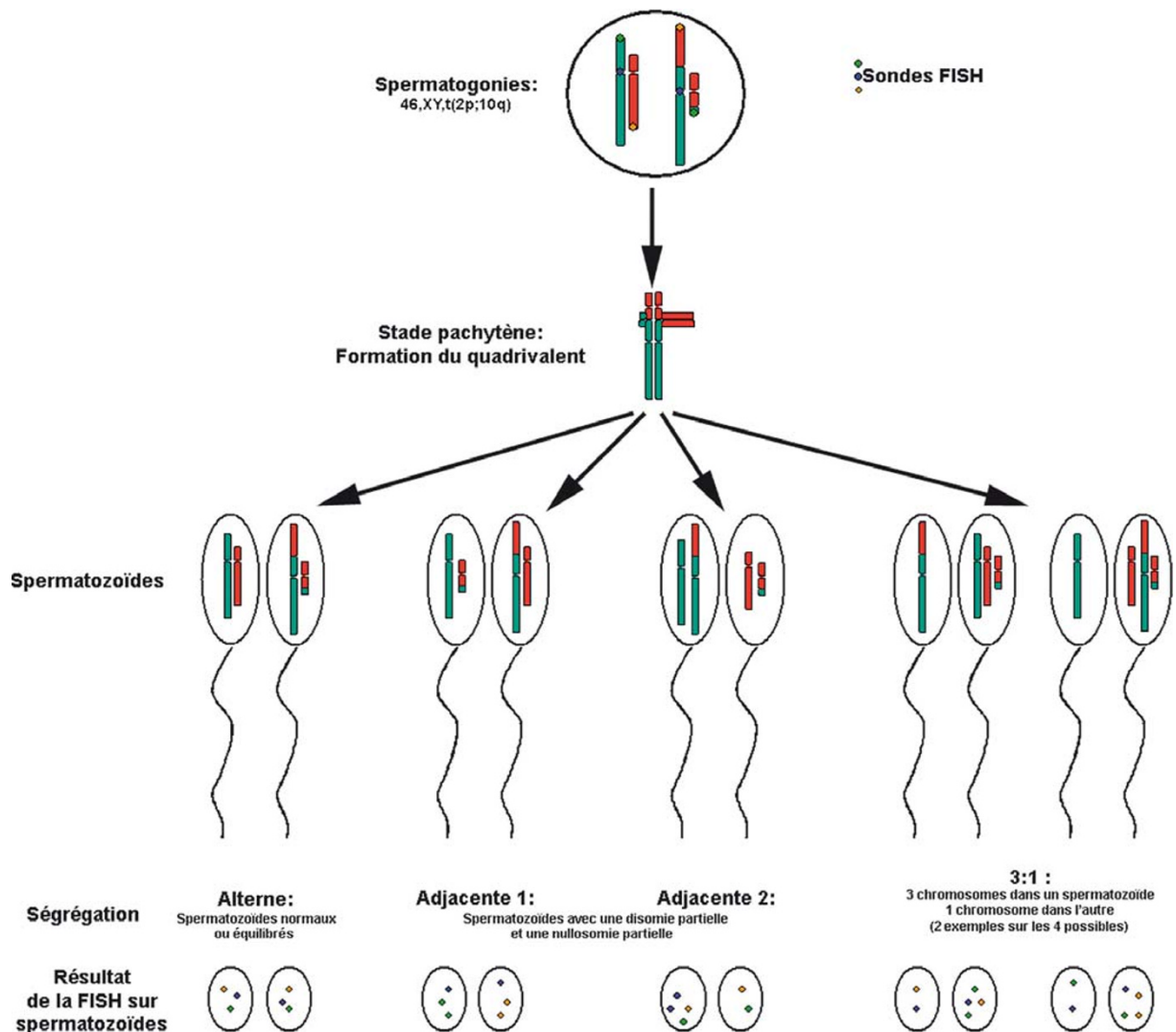
### *Translocations réciproques entre autosomes*

L'étude de la ségrégation sur spermatozoïdes humains est désormais réalisée par spermFISH, à l'aide de trois sondes : une ou deux sondes centromériques et une ou deux sondes télomériques (Figs. 1,2). Le taux de déséquilibres varie selon les translocations entre 18,6 [15] et 93,4 % [16,17]. En moyenne, le taux est proche des 50 %, voire légèrement inférieur.

L'hypothèse d'un effet interchromosomique, associé à la présence d'une translocation réciproque, a été évoquée par plusieurs auteurs [18,19]. Ce phénomène, qui correspond à la non-disjonction méiotique de chromosomes n'étant pas directement impliqués dans le remaniement, se traduit par l'observation de trisomies libres et homogènes dans la descendance des patients porteurs d'une translocation. Les cas les plus fréquents concernent la trisomie 21. Les études menées sur les spermatozoïdes de patients porteurs de translocations réciproques, en vue de mettre directement en évidence ce phénomène, ont donné des résultats très contradictoires [11,20,21]. En effet, les patients étudiés étant pour la plupart oligospermes, l'augmentation de la fréquence des malségrégations des chromosomes non impliqués dans la translocation pourrait être due non pas à



**Fig. 1** Analyse par FISH de la ségrégation chromosomique dans les spermatozoïdes d'un patient porteur d'une translocation entre le bras long d'un chromosome 9 et le bras court d'un chromosome 10. Le centromère du chromosome 10 est marqué en bleu, le centromère du chromosome 9 est coloré en vert et le télomère du bras long du chromosome 9 en rouge. A. Spermatozoïde normal. B. Spermatozoïde anormal avec une disomie 10 partielle et une nullosomie 9 partielle. C. Spermatozoïde anormal avec une disomie 9 partielle et une nullosomie 10 partielle



**Fig. 2** Étude de la ségrégation d'une translocation réciproque par spermFISH



l'anomalie chromosomique, mais à l'altération de la spermatogenèse.

### *Translocations réciproques autosome-gonosome*

Ces translocations sont décrites comme étant très défavorables pour la spermatogenèse car souvent retrouvées chez des individus azoospermes. Néanmoins, quelques cas ont été rapportés de patients ayant une altération plus ou moins sévère de la spermatogenèse, mais avec suffisamment de spermatozoïdes pour faire une analyse cytogénétique de la translocation [22-25]. Le risque de déséquilibre semble être identique à celui trouvé dans les translocations réciproques, mais d'autres cas doivent être rapportés pour pouvoir en être certain.

### *Translocations robertsoniennes*

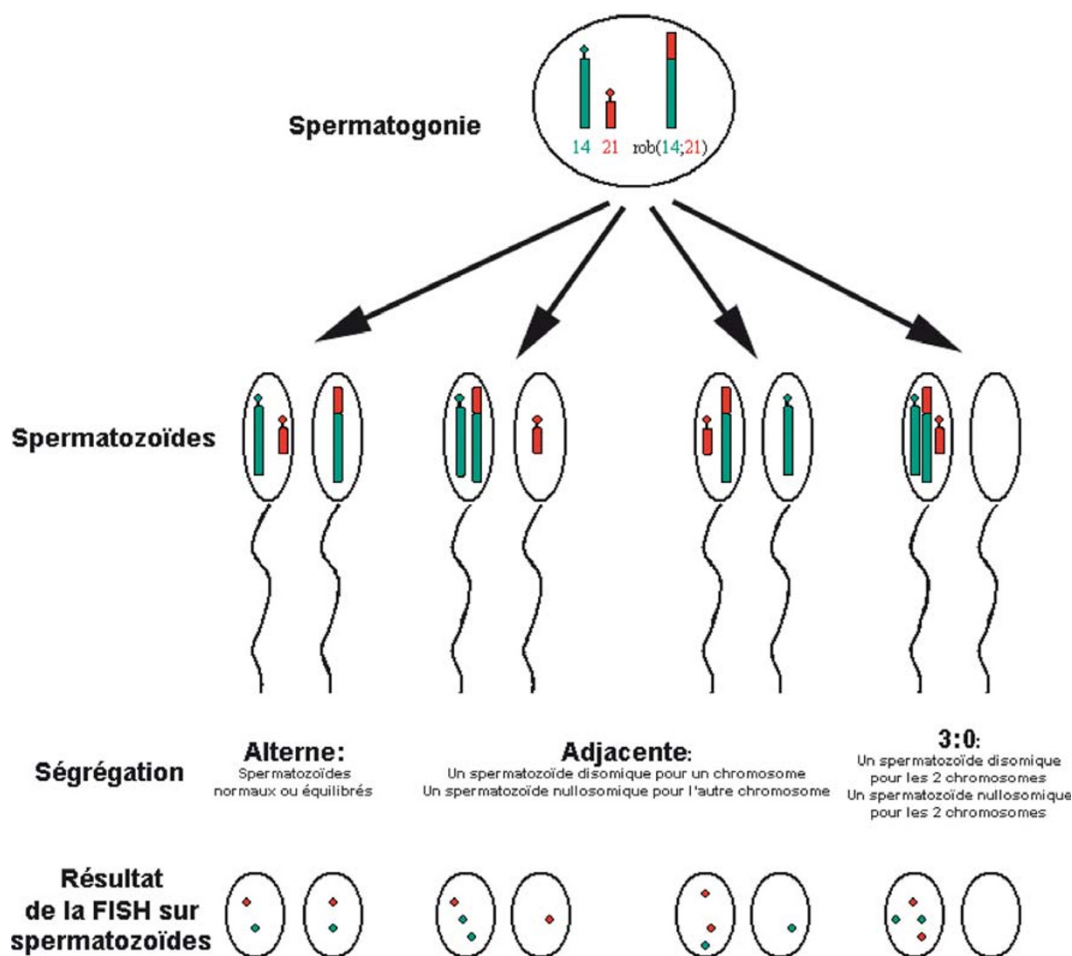
Étant donné que ces translocations intéressent uniquement les chromosomes acrocentriques (13-15, 21, 22) et que leur formation repose essentiellement sur un processus de fusion

centromérique, les résultats d'analyse gamétique sont plus homogènes, avec quelques grandes lignes directrices, même si une étude au cas par cas doit toujours être réalisée. L'essentiel de ces études a porté sur les deux translocations les plus fréquemment observées, à savoir la translocation t(13;14) et la translocation t(14;21) qui, à elles seules, représentent plus de 85 % des translocations robertsoniennes. Les fréquences de déséquilibres dans les spermatozoïdes des patients porteurs de ces remaniements se situent entre 10 et 15 % [26,27] (Fig. 3).

Un point intéressant à noter est que malgré cette relative homogénéité des taux de déséquilibres dans ces populations, il existe des fluctuations significatives de la qualité du sperme chez ces patients. Ces observations laissent à penser qu'il existe des variantes dans les mécanismes moléculaires de formation des translocations robertsoniennes.

### *Inversions péricentriques*

Les études réalisées sur le sperme de patients porteurs d'inversions péricentriques font apparaître une grande



**Fig. 3** Étude de la ségrégation d'une translocation robertsonnienne par spermFISH

hétérogénéité dans les pourcentages de déséquilibres méiotiques (de 0 à 37 %). Toutefois, l'identification de tous les types de recombinant n'étant pas possible avec l'usage de sondes centromériques et télomériques, ces résultats doivent être interprétés avec prudence. Il semblerait cependant que l'incidence de spermatozoïdes déséquilibrés soit liée à la proportion du segment inversé et de sa taille. Ainsi, le risque devient important si le segment représente plus de 50 % de la taille du chromosome et s'il fait plus de 100 Mb [28,29].

### *Inversions paracentriques*

Très peu de cas ont été rapportés dans la littérature, mais tous montrent un risque de malségrégation faible, inférieur à 1 % [30,31]. Ces résultats semblent confirmer le caractère anodin de ces remaniements qui pourraient être assimilés à des variants chromosomiques, à l'exception des chromosomes 9, 18 et 14, pour lesquels des chromosomes dicentriques issus d'inversions paracentriques ont été observés à terme [32].

Le degré d'infertilité serait alors fonction du pourcentage de cellules dans lequel une telle association se produirait. Moins fréquentes que les translocations, les inversions péricentriques, mais surtout paracentriques peuvent donner un phénotype d'infertilité en raison des figures méiotiques caractéristiques en boucle qu'elles produisent. Des asynapsis locaux pourraient aussi être à l'origine d'un dysfonctionnement génique. De plus, en cas de crossing-over à l'intérieur de ces boucles, l'aneusomie de recombinaison qui s'en suit aboutit à un chromosome déséquilibré qui peut donner une fausse couche. Dans les inversions paracentriques, ce chromosome est, de plus, dicentrique, ce qui entraîne un blocage mécanique de la ségrégation et la mort de la cellule.

### **Cas particulier des microdélétions moléculaires du chromosome Y**

Grâce à l'utilisation de sondes moléculaires, le chromosome Y a pu être subdivisé en sept intervalles [33,34], et l'observation de patients présentant des délétions du bras long a permis d'assigner à la région Yq11 (intervalles 5 et 6), située au-dessus de la portion hétérochromatique (intervalle 7), un rôle majeur dans le maintien de la spermatogenèse. Grâce à ces outils, des délétions, non plus terminales mais interstitielles et invisibles au microscope, ont pu être décrites dans cette région du chromosome Y chez des patients infertiles [35-38].

Les progrès récents dans la cartographie physique du génome humain ont rendu possible la multiplication des marqueurs anonymes disponibles le long du chromosome Y.

Ces derniers, dont la taille varie de quelques dizaines à quelques centaines de paires de bases, sont facilement amplifiables par PCR à partir de l'ADN extrait d'une prise de sang, rendant ainsi détectable leur présence ou leur absence chez un individu. L'utilisation de ces outils a permis d'observer un certain nombre de patients infertiles, dont les délétions n'étaient pas chevauchantes, ce qui a conduit à subdiviser le facteur AZF en trois loci différents, AZFa dans l'intervalle 5, AZFb à cheval sur les intervalles 5 et 6 et AZFc dans l'intervalle 6 [6,39].

Dès lors, un ensemble de travaux a abouti à la publication de séries importantes d'hommes infertiles présentant des azoospermies ou des oligospermies sévères de nature sécrétoire. Selon les études, différant quant à la gravité de l'atteinte spermatique prise en compte pour l'inclusion des patients et au caractère idiopathique ou non de celle-ci, l'incidence des microdélétions du chromosome Y dans ces populations d'hommes infertiles varie entre 3 et 28 % [39]. Par contre, une étude récente a montré que l'association de microdélétions de l'Y avec d'autres pathologies affectant la spermatogenèse, comme une varicocèle ou des antécédents de cryptorchidie, pouvait être possible, ce qui n'est pas étonnant, étant donné la fréquence de ces dernières chez les hommes. Il n'est pas impossible, enfin, que les variations dans la fréquence des microdélétions traduisent des différences ethniques ou géographiques en relation avec des haplotypes particuliers de l'Y ou avec des facteurs environnementaux. Ce type d'hypothèse est en cours d'étude dans le cadre d'analyses de populations.

Si les délétions moléculaires de la région Yq11 sont constamment associées à une infertilité masculine, puisqu'elles ne sont jamais retrouvées dans des populations témoins d'hommes normospermiques, la gravité de l'atteinte testiculaire peut, par contre, varier selon les cas. Il a été montré [6] qu'en général, les délétions d'AZFa s'accompagnent d'une azoospermie par absence totale de cellules germinales dans les tubes séminifères (syndrome SCO [*Sertoli cell only*]) alors que celles d'AZFb sont plutôt associées à un arrêt de maturation de ces dernières à un niveau variable de la spermatogenèse. Les microdélétions du locus AZFc sont rencontrées à la fois chez des patients présentant des azoospermies et des oligozoospermies sévères, inférieures à 1 ou 2 millions de spermatozoïdes/ml. De plus, chez ces derniers, l'histologie testiculaire peut montrer d'importantes variations d'un tube séminifère à un autre avec un aspect de SCO sur certaines sections et une spermatogenèse plus ou moins conservée sur d'autres. Un dernier facteur susceptible de modifier le phénotype associé à une microdélétion est l'âge des patients, puisqu'il a pu être montré une aggravation de l'atteinte testiculaire au cours des années chez certains hommes délétés. Ce dernier point est à prendre en compte dans le conseil génétique et la prise en charge thérapeutique par ICSI de tels patients.

Malgré ces données, un certain nombre d'éléments paraissent relativement constants. La probabilité de trouver une délétion de l'Y est plus importante chez les patients azoospermiques que chez les oligozoospermiques et cela d'autant plus que l'infertilité est idiopathique. Si les délétions d'AZFa sont moins fréquentes mais associées à des défauts spermatogénétiques plus graves, la perte des loci AZFb ou AZFc aboutit tout de même à une azoospermie si la délétion est de grande taille [40].

La description récente [41] d'une famille dans laquelle un père a pu transmettre une délétion d'AZFc à quatre fils tous infertiles soulève de nombreuses questions : les rapports entre l'existence d'une délétion sur l'Y et le génome particulier d'un individu, ses antécédents cliniques ou certains facteurs environnementaux peuvent en effet moduler l'impact de l'anomalie génétique sur la spermatogenèse. De plus, l'âge auquel certains patients délétés, présentant une oligospermie modérée, voire sévère, voient leurs chiffres de spermogramme s'effondrer peut varier d'un sujet à l'autre. Cela explique que certains d'entre eux puissent quand même être féconds à un moment donné lorsque leur conjointe est particulièrement fertile. Ce dernier point peut conduire les médecins à conseiller une autoconservation de sperme si les hommes concernés ne désirent pas ou ne peuvent pas avoir une paternité rapidement. Enfin, le diagnostic de l'atteinte testiculaire chez un patient doit tenir compte de l'extrême variabilité qui peut exister entre des régions différentes d'un même testicule, voire entre des tubes séminifères voisins. Si cette hétérogénéité a pu être montrée chez certains patients délétés, elle est également fréquente chez les hommes présentant une altération idiopathique de leur spermatogenèse. Dans ces cas, elle pourrait être due à des facteurs génétiques difficiles à diagnostiquer (mosaïques 47,XXY ou 45,XO confinées au testicule) ou à des causes micro-environnementales (perturbations vasculaires locales).

La mise en évidence de délétions chez des patients infertiles a conduit à rechercher les gènes candidats pour faire partie du facteur AZF (Tableau 1), c'est-à-dire ceux dont la perte peut être responsable d'une atteinte sévère de la spermatogenèse. Plusieurs gènes ou familles de gènes ont été identifiés [42].

Les locus AZFa, b ou c contiennent un grand nombre de gènes impliqués dans la spermatogenèse. Ils sont décrits dans le Tableau 1. Ils sont tous localisés dans des amplicons.

Ils peuvent être divisés entre ceux qui s'expriment de façon ubiquitaire dans l'organisme (gènes de ménage), en général en copie unique sur l'Y mais possédant souvent un homologue sur l'X qui échappe à l'inactivation et ceux dont l'expression est limitée au testicule, généralement présents en multiples copies sur l'Y et sans homologue sur l'X. L'intérêt de ces gènes vient évidemment de leur fonction

respective mais surtout de leur implication dans le phénotype de stérilité. Ainsi, le gène *DDFRY*, qui code pour une protéine de désubiquitination, joue probablement un rôle important dans la gamétogenèse en raison des mutations décrites chez la drosophile et dans le gène homologue *USP9Y* chez l'homme, bien que, dans ce dernier cas, la mutation ponctuelle d'*USP9Y* ne semble donner qu'un arrêt de la maturation en méiose dans la majorité des cellules germinales [42,43]. Les délétions d'AZFa n'entraîneraient un SCO qu'à travers la perte d'*USP9Y* [44] mais également du gène *DBY* voisin.

### Modèles murins d'inactivation et analyse de gènes candidats utilisés

Les études de mutagenèse dirigée réalisées chez la souris ont permis d'identifier des gènes dont l'inactivation conduit à un phénotype limité à la lignée germinale mâle [45,46]. Or, certains de ces phénotypes sont très proches de ceux observés chez l'homme (Tableau 2).

L'étude des modèles animaux, et principalement celle des mutants murins créés par génie génétique, montre que l'inactivation d'un grand nombre de gènes, gonosomiques ou autosomiques, ou leur surexpression par transgénèse aboutit à un phénotype de stérilité ou d'hypofertilité chez les mâles et chez les femelles.

L'intérêt de ces modèles est double puisqu'ils mettent l'accent sur tel ou tel gène de stérilité et qu'ils permettent de localiser le niveau de l'atteinte dans la gamétogenèse par l'étude histologique de la gonade. Il est ainsi possible de différencier des gènes agissant sur la migration et la multiplication des cellules germinales primordiales, la méiose et les mécanismes de réparation de l'ADN, la maturation des spermatides et des spermatozoïdes chez la souris.

Cette approche, très souvent utilisée dans la littérature, s'avère souvent longue, coûteuse et l'on découvre rarement une anomalie génique ; c'est le cas par exemple des gènes de méiose (Tableau 3). La méiose est un mécanisme de division cellulaire limité aux cellules germinales qui permet la production de gamètes haploïdes [47].

Ce mécanisme, conservé dans l'évolution chez les organismes à reproduction sexuée, permet l'intégrité et la diversité du génome de ces espèces, par le biais de la recombinaison homologue qui a lieu durant la prophase très longue de la première division de la méiose. Si la spermatogenèse est initiée à la puberté, il s'agit d'un processus continu durant toute la vie sexuelle masculine alors que ce n'est pas le cas pour l'ovogenèse qui, à l'opposé, est initiée durant la phase prénatale : avec constitution d'un stock fini d'ovocytes, bloqués en phase diplotène de la méiose jusqu'à la puberté, puis par épuisement progressif de ce stock jusqu'à la ménopause.

**Tableau 1** Chromosome Y : gènes de la spermatogenèse dans les intervalles AZF

Symbole du gène	Nom du gène	Protéine homologue	Position en Yq11	X chromosome homologue	Autosome homologue
<i>BPY2</i>	Basic protein	Nouveau	AZFc	Non	Non
<i>CDY1</i>	Chromo Y	Chromatine	AZFb+	Non	6p24 ; <i>CDYL1</i>
<i>CDY2</i>	Domain Y1/2	Protéine et histone-acétyltransférases	Yq11-D11 ( <i>CDY2</i> ) AZFc ( <i>CDY1</i> )		16q23 ; <i>CDYL2</i>
<i>CSPG4LY</i>	Chondroïtine Sulphate Proteoglycane 4 Like Y	Cadhérines	AZFc	Non	15q24 ; <i>CSPG4</i>
<i>DAZ</i>	Deleted in azoospermia	Liaison ARN ou ADN	AZFc	Non	3p24 ; <i>DAZL</i>
<i>DBY aka DDX3Y</i>	DEAD box Y	DEAD box ARN helicases	AZFa	<i>DBX</i>	Non
<i>EIF1AY</i>	Essential Initiation Translation Factor 1A Y	Traduction Facteur d'initiation	AZFb	<i>EIF1AX</i>	Non
<i>GOLGA2LY</i>	Golgi autoantigen, A2 Like Y	CIS GOLGI Matrice Protéine GM130	AZFc	Non	9q34 ; <i>GOLGA2</i>
<i>HSFY</i>	Heat-Shock transcription Factor Y-linked	HSP-2 like	AZFb	Non	22q11-q11 ; <i>HSYFL</i>
<i>PRY</i>	PTP-BL Related Y	Protéine tyrosine Phosphatase	AZFb AZFc : pseudogènes	Non	Non
<i>RBMV</i>	RNA-binding motif Y-linked	Liaison ARN RRM protéines	AZFb AZFc : pseudogènes	RBMX	HNRNP G-T
<i>RPS4Y2</i>	Ribosomal Protein S4 Y-linked 2	S4 ribosomal Protéine	AZFb	RPS4X	Non
<i>SNCY</i>	Selected mouse C DNA Y	H-Y antigen	AZFb	<i>SMCX</i>	Non
<i>USP9Y</i>	Ubiquitin Specific Protease 9Y	Ubiquitin-specific protéase	AZFa	<i>USP9X aka DFFRX</i>	Non
<i>XKRY</i>	X-Kell blood group precursor Related Y	Putative membrane Transport protein	AZFb+ Yq11-D11	Non	Non

Malgré ces différences, de nombreux régulateurs communs sont utilisés pour la machine de la recombinaison et de réparation de l'ADN mâle et femelle.

D'ailleurs, chez la souris, les invalidations de ces gènes très conservés dans l'évolution, comme *Spo11*, *DMC1*, *ATM*, *MSH4* ou *MSH5*, entraînent une infertilité dans les deux sexes. Ainsi, la mutation du gène *ATM* dans l'ataxie télangiectasique entraîne une infertilité dans les deux sexes chez l'humain. C'est aussi le cas dans l'anémie de Fanconi, où les hommes ont une oligospermie et les femmes une ménopause précoce.

Les anomalies de la machinerie de contrôle de la méiose sont responsables d'anomalies du type aneuploïdie. La plus fréquente est la trisomie 21 due, le plus fréquemment, à une non-disjonction des chromosomes homologues 21 à la division de la méiose de l'ovogenèse. De telles aneuploïdies ont été retrouvées chez la souris lors de l'invalidation du gène de la protéine 3 du complexe synaptonémal (*SycP3*).

*SycP3* joue un rôle dans l'appariement des chromosomes homologues durant la méiose. Les souris invalidées pour

*SycP3* sont infertiles chez les mâles et hypofertiles chez les femelles avec une perte importante d'embryons aneuploïdes. Chez deux patients azoospermes, des mutations ont été découvertes dans le gène *SycP3* [48].

Fait à souligner chez l'homme, les anomalies du gène de la myopathie de Duchenne sont plus souvent des délétions lors de l'ovogenèse alors qu'il s'agit de mutations ponctuelles lors de la spermatogenèse. Cela suggère donc que les mécanismes de mutation et leur contrôle sont différents durant la méiose mâle et femelle.

Récemment, certains des gènes de méiose ont été clonés et séquencés chez les mammifères. La souris semble être un bon modèle d'étude des conséquences de l'inactivation ou la surexpression d'un gène donné, ce qui permettrait de tester la fonction biologique de ce gène. L'analyse des phénotypes de souris, dont certains gènes de méiose ont été invalidés par recombinaison homologue, montre que ces animaux présentent des caractéristiques gonadiques similaires à celles rencontrées dans certains cas d'infertilité dans l'espèce humaine.



**Tableau 2** Gènes caractérisés dans des modèles murins

Gènes	Phénotypes chez la souris
<i>Acrosin (Acr)</i>	Les spermatozoïdes sont capables de lier et de pénétrer la zone pellucide
<i>Adamts2 (procollagen N-proteinase)</i>	Défaut de la spermatogenèse, diminution de spermatozoïdes dans les tubes séminifères
<i>ADP-ribosylation factor-like 4 (Arl4)</i>	Diminution significative du poids des testicules et du nombre de spermatozoïdes
<i>Angiotensin-converting enzyme (Ace)</i>	Réduction de la capacité des spermatozoïdes à féconder les ovocytes
<i>Androgen receptor (Ar ; tfm or Testicular feminization)</i>	Féminisation des organes génitaux externes ; hypogonadisme ; cryptorchidie avec arrêt de la spermatogenèse
<i>AMH receptor (Amh2)</i>	Développement de l'utérus chez les mâles causant l'obstruction et la stérilité secondaire
<i>Apaf1 (Apoptonic protease activating factor1)</i>	Dégénérescence des spermatogonies
<i>Apolipoprotein B (ApoB)</i>	Diminution du nombre, mobilité et temps de survie des spermatozoïdes ainsi que leur capacité à féconder les ovocytes
<i>Bcl6</i>	Apoptose des spermatocytes en métaphase I
<i>Bmp8a</i>	Dégénérescence des cellules germinales et de l'épididyme
<i>Calmegin (Clgn)</i>	Défaut de liaison des spermatozoïdes à la zone pellucide
<i>Camk4 (calcium/calmodulin dependent protein kinase IV)</i>	Altération de la condensation de la chromatine au cours de la spermiogenèse
<i>cAMP-responsive element modulator (Crem)</i>	Spermiogenèse défectueuse avec expression postméiotique aberrante des gènes
<i>Casein kinase II<math>\beta</math> 1 (Csnk2a2)</i>	Globozoospermie (absence de cape acrosomique)
<i>CatSper (putative sperm cation channel)</i>	Défaut de mobilité et de fécondation
<i>Claudin 11 (Cldn11; Osp-11)</i>	Absence de jonctions serrées ( <i>tight junctions</i> ) entre les cellules de Sertoli
<i>Cut-like 1 (Cutl1; CDP/Cux) truncation mutant</i>	Fertilité masculine très réduite
<i>Cyclin A1 (Ccna1)</i>	Arrêt de la spermatogenèse avant la première division méiotique
<i>Cyritestin (Adam3)</i>	Expression altérée des protéines spermatiques et défaut d'adhésion lors de la fécondation
<i>Dax1 (Nr0b1)</i>	Dégénérescence progressive de l'épithélium germinale
<i>Desert hedgehog (Dhh)</i>	Absence totale de spermatozoïdes matures
<i>DNA polymerase <math>\lambda</math></i>	Spermatozoïdes immobiles
<i>Doublesex and mab-3 related transcription factor 1 (Dmrt1)</i>	Altération de la différenciation testiculaire postnatale ; désorganisation des tubes séminifères et absence de cellules germinales
<i>Dynein heavy chain 7 (Dnahc1)</i>	Défaut flagellaire provoquant l'immobilité des spermatozoïdes
<i>Early growth response 4 (Egr4)</i>	Apoptose des cellules germinales durant le stade pachytène
<i>Fertilin <math>\beta</math> (Adam2)</i>	Expression altérée des protéines spermatiques et défaut d'adhésion lors de la fécondation
<i>Fibroblast growth factor 9 (Fgf9)</i>	Inversement du sexe mâle-femelle ; phénotype allant de l'hypoplasie des testicules à l'inversion totale de sexe
<i>Fragile-X mental retardation syndrome 1 homolog (Fmr1)</i>	Macro-orchidisme
<i>Fus1 (translocated in liposarcoma; TLS)</i>	Défaut d'appariement des chromosomes dans les spermatocytes
<i>Glial cell line-derived neurotrophic factor (Gdnf)</i>	Épuisement des réserves de cellules souches ; différenciation des spermatogonies
<i>Gpr106 (G protein coupled receptor 106)</i>	Position intra-abdominale haute des testicules, stérilité totale
<i>Growth differentiation factor-7 (Gdf7)</i>	Défaut de développement de la vésicule séminale
<i>Heat shock protein 70-2 (Hsp70-2)</i>	Défaut de méiose et apoptose des cellules germinales
<i>High mobility group box 2 (Hmgb2)</i>	Dégénérescence des cellules (Sertoli et germinales) et immobilité des spermatozoïdes

(Suite page suivante)

**Tableau 2 (suite)**

Gènes	Phénotypes chez la souris
<i>Histone H2A family, member X (H2afx)</i>	Arrêt de la spermatogenèse au stade pachytène ; défauts de ségrégation des chromosomes et de formation de foyers MLH1
<i>Histone 3.3A gene (H3f3a) insertional mutation</i>	L'insertion du gène $\beta$ -gal par « <i>gene trap</i> » crée un allèle hypomorphique ; les mâles homozygotes ont une activité copulatoire réduite, et peu de croisements conduisent à une grossesse.
<i>Hrb (HIV-1 Rev binding protein) (RAB/Rip)</i>	Spermatozoïde à tête ronde sans acrosome (globozoospermie)
<i>Inositol polyphosphate- 5-phosphatase (Inpp5b)</i>	Réduction de la mobilité et de la capacité des spermatozoïdes à féconder les ovocytes ; défaut de la maturation de la fertiline $\beta$
<i>JunD (Jund1)</i>	Perturbation des niveaux hormonaux et défauts structuraux des spermatozoïdes
<i>Limk2 (LIM motif containing protein kinase 2)</i>	Dégénérescence des cellules germinales dans les tubules séminifères ; et augmentation de l'apoptose
<i>Lipase, hormone sensitive (HSL) (Lipe)</i>	Multiples anomalies de la spermatogenèse
<i>Man2a2 (<math>\alpha</math>-mannosidase IIx)</i>	Défaut de l'adhérence des cellules germinales aux cellules de Sertoli ; les cellules germinales sont libérées prématurément des testicules
<i>Microtubule-associated protein (Mtap7) (EMAP- 115) insertional mutation</i>	Microtubules anormaux dans les cellules germinales et les cellules de Sertoli
<i>Morc (microrchidia) insertional mutation</i>	Arrêt précoce de la méiose et apoptose des cellules germinales
<i>Mybl1 (A-myb) myeloblastosis oncogene-like 1</i>	Arrêt de la méiose au stade pachytène
<i>Na(+)-K(+)-2Cl(-) cotransporter (NKCC1) solute carrier family 12, member 2 (Slc12a2)</i>	Faible nombre de spermatides et défaut de transport des spermatozoïdes
<i>Ovo</i>	Fertilité réduite et organes génitaux moins développés
<i>P2X1 receptor (P2rx1)</i>	Oligospermie et défaut de contraction du canal déférent
<i>p18Ink4c (Cdkn2c)</i>	Hyperplasie des cellules de Leydig et réduction de la production de testostérone
<i>p19Ink4d (Cdkn2d)</i>	Atrophie testiculaire et apoptose des cellules germinales
<i>PC4 (testicular germ cell protease) (Pcsk4)</i>	Capacité de fécondation des spermatozoïdes altérée
<i>Phosphatidylinositol 3'- kinase (Pi3k)</i>	Défaut de prolifération et augmentation de l'apoptose des spermatogonies
<i>Polyomavirus enhancer activator 3 (Pea3)</i>	Comportement d'accouplement normal, mais les mâles ne libèrent pas de sperme et ne provoquent pas de bouchons vaginaux
<i>Protease inhibitor protease nexin-1 (PN- 1) knockout (Serpine2)</i>	Morphologie anormale de la vésicule séminale et composition protéique altérée dans le liquide séminal
<i>Protein kinase A, catalytic subunit <math>\alpha</math> (Prkaca)</i>	La plupart des souris meurent ; les quelques souris viables présentent un défaut de mobilité des spermatozoïdes
<i>Protein phosphatase 1 catalytic subunit <math>\gamma</math> (Ppp1cc)</i>	Défauts de la spermiogenèse
<i>Retinoic Acid Receptor alpha (Rara)</i>	Dégénérescence et arrêt de la spermatogenèse ou épuisement des cellules germinales
<i>Retinoic acid receptor <math>\gamma</math> (Rarg)</i>	Métaplasie squameuse des vésicules séminales et de la prostate
<i>Retinoid X receptors (Rxb)</i>	Défaut de maturation des cellules germinales et dégénérescence tubulaire
<i>Ros1 (c-ros)</i>	Défaut de mobilité des spermatozoïdes
<i>Serpina5 (Serine proteinase inhibitor A5; Protein C inhibitor)</i>	Destruction des cellules de Sertoli
<i>Sp4 trans-acting transcription factor (Sp4)</i>	Défauts dans les comportements de reproduction
<i>Sperm-1</i>	Défaut de la fonction haploïde des spermatozoïdes
<i>Sperm mitochondrial associated cysteine-rich protein (SMCP)</i>	Défaut de mobilité des spermatozoïdes et de migration dans l'oviducte ; défaut de fécondation

(Suite page suivante)

**Tableau 2 (suite)**

<i>Spermatid perinuclear RNA-binding protein (Spnr) insertional mutation</i>	Altération de l'épithélium séminifère et de la spermatogenèse
<i>Styx (phosphoserine/threonine/tyrosine interaction protein)</i>	Altération du développement des spermatides rondes et en élongation
<i>TATA-binding protein-like protein (Tlp;TFR2)</i>	Arrêt postméiotique de la spermiogenèse (formation précoce de l'acrosome défectueuse)
<i>Theg (kisimo) [Transgene integration]</i>	Spermatides allongées anormales ; asthénospermie
<i>Tnp1 (transition protein 1)</i>	Condensation chromosomique et mobilité spermatique anormales
<i>Tnp2 (transition protein 2)</i>	Condensation chromosomique anormale
<i>Ube2b (E2B ubiquitinconjugating enzyme; HR6B)</i>	Altérations de la structure chromatinienne des spermatozoïdes, arrêt méiotique partie I, morphologie spermatique anormale
<i>Ubiquitin-like DNA repair gene HR23B (Rad23b)</i>	La plupart des souris invalidées meurent au cours du développement ou peu après la naissance ; les souris qui survivent ont de multiples anomalies et les mâles sont stériles
<i>Ubiquitin protein ligase seven in absentia 1A (Siah1a)</i>	Arrêt de la spermatogenèse et apoptose des cellules germinales ; incapacité d'achever la transition vers la télophase de la méiose I
<i>VASA homolog (Ddx4; DEAD box polypeptide 4)</i>	Prolifération défectueuse – différenciation des CGPs
<i>Voltage-dependent Anion Channel Type 3 (Vdac3)</i>	Spermatozoïdes immobiles ; l'axonème s'altère avec la maturation spermatique
<i>Wip1 (p53-induced phosphatase)</i>	Runting et atrophie testiculaire

**Tableau 3** Gènes de la méiose

Gènes	Fonction	Localisation humaine
<i>CCNA1</i>	Cyclin A1	13q12.3-13
<i>DMC1</i>	Disrupted Meiotic CDNA 1	22q12-13
<i>MSH4</i>	Mut <i>S. E. Coli</i> Homolog 4	1p31
<i>MSH5</i>	Mut <i>S. E. Coli</i> Homolog 5	6p21.2-22.1
<i>SPO11</i>	<i>S. Cerevisae</i> Homolog of <i>SPO11</i>	20q13.2-13.3

Nous avons recherché des mutations dans cinq gènes de méiose [49] fortement conservés au cours de l'évolution (de la levure à l'homme) : *DMC1*, *SPO11*, *MSH4*, *MSH5*, *CCNA1*, sur différents patients présentant une infertilité d'origine inconnue et bien caractérisée d'un point de vue clinique et des témoins :

- 101 hommes à caryotype normal 46,XY sans aucune microdéletion sur le chromosome Y mais avec azoospermie (provenant des services des professeurs H. Lejeune, P. Jouannet, R. Don et C. Lecointre) ;
- 36 témoins fertiles obtenus par le Centre national du génotypage.

Pour cela, nous avons utilisé une approche de séquençage des exons des gènes retenus dans cette étude. L'ADN des patients et des témoins est amplifié par PCR avec des amorces spécifiques du gène à tester. Chaque séquence obtenue est alignée (ainsi que les jonctions exon-intron) par

comparaison avec la séquence du gène humain correspondant et disponible dans Genbank.

Nous avons observé dans notre étude des variants à l'état hétérozygote des gènes *SPO11*, *MSH4*, *MSH5*, *CCNA1* associés à des cas d'azoospermies. Cependant, pour valider ces mutations, des études fonctionnelles chez la levure sont en cours.

Le gène *RBMX* (ou encore *HNRNP G-T*), impliqué dans la méiose, a également été étudié chez 150 patients oligospermies, et un patient est porteur d'une mutation touchant au codon 388 une glycine conservée dans l'évolution [50]. De même, une mutation stop a été trouvée dans le gène *NALP14* dans la même cohorte de patients [50].

### Études des cas familiaux d'infertilité masculine

L'approche mendélienne est évidemment l'approche de choix, en étudiant les cas familiaux d'infertilité qui sont plus fréquents que nous le pensons. Nous en décrivons certains que nous avons observés ou qui ont été décrits dans la littérature.

### Génétique de la tératozoospermie humaine et biogenèse de l'acrosome

Une étude d'une famille présentant trois hommes atteints de globozoospermie et trois membres fertiles a permis [51] de mettre en évidence une mutation dans un gène spécifique de la spermatogenèse : *SPATA16*. À l'état homozygote, cette mutation est responsable de l'anomalie dans la famille

étudiée. La protéine SPATA16 n'est exprimée que dans le testicule. Cela a permis aux auteurs :

- de déterminer pour les patients étudiés la cause exacte de leur infertilité, de les informer des risques pour leur descendance ;
- de déterminer le mode de transmission de l'affection dans la famille ;
- d'améliorer la connaissance fondamentale dans la biogenèse de l'acrosome.

### Génétique de la mobilité du flagelle

Quatre cas familiaux, présentant une infertilité masculine avec asthénotératospermie associée à une surdité [52,53], ont permis de localiser un locus en 15q15.1. Par clonage positionnel, une délétion d'environ 100 kb à l'état homozygote a été découverte.

Dans cette délétion, il a été identifié le gène *STRC* codant pour la stéréociline, qui s'exprime dans l'oreille interne, et dont la mutation est responsable de surdité chez l'homme. Il a aussi été identifié le gène *CATSPER2* qui code pour un canal ionique exprimé au niveau du flagelle des spermatozoïdes murins, dont l'invalidation est responsable d'une infertilité. Nous nous trouvons devant un syndrome délétionnel. La relative fréquence de ce syndrome avec infertilité et surdité est liée à la présence dans cette région génomique d'une duplication favorisant un crossing-over inégal et donc une délétion de 100 kb.

D'autres gènes de la famille des dynéines *DNAI1*, *DNAH11* et *DNAH5*, impliqués dans la mobilité des spermatozoïdes et responsables d'asthénospermies, ont été étudiés sur une cohorte de 90 patients. Trois mutations touchant chacun de ces trois gènes ont été décrites très récemment [54].

### Génétique de la ségrégation chromosomique : le syndrome des spermatozoïdes macrocéphales

La macrocéphalie spermatique est reconnue comme étant à haut risque d'anomalies chromosomiques, y compris pour les spermatozoïdes non macrocéphales. Si les spermatozoïdes macrocéphales sont tous polyploïdes [55], les spermatozoïdes de taille apparemment normale de ces patients portent aussi un risque élevé d'anomalies chromosomiques [56]. Des patients oligospermes d'origine maghrébine ont été identifiés comme étant porteurs de mutation homozygote pour le gène *AURKC* de l'aurora kinase C [57], impliqué dans les mécanismes de ségrégation chromosomique.

### Maladies syndromiques et infertilité

À côté des gènes des locus AZF, il existe de nombreux gènes principalement autosomiques responsables d'un

syndrome avec infertilité masculine. Dans leur majorité, ils jouent un rôle dans le développement gonadique et des conduits génitaux (Tableau 4).

### *CFTR* et agénésie des canaux déférents

Dans le cas de l'infertilité, l'exemple le plus connu d'anomalie génique est constitué par les mutations du gène *CFTR*. L'association de deux mutations majeures entraîne la mucoviscidose, l'association d'une mutation majeure et d'une mutation mineure entraîne un phénotype atténué, comme la présence isolée chez un individu masculin d'une atrésie bilatérale des canaux déférents. Aujourd'hui, la recherche systématique de mutations du gène *CFTR* est proposée à tous les patients atteints d'azoospermie ou d'oligospermie extrême d'origine excrétoire, et dans 22 % [58] des cas la mutation  $\Delta F508$  est retrouvée. Bien qu'il n'y ait pas de raison pour une altération de la spermatogenèse, il existe chez 15 à 30 % des patients mutés pour le gène *CFTR* une hypospermatogenèse [59]. L'altération de ce gène pourrait donc prédisposer à une atteinte de la spermatogenèse, et cela d'autant que le gène *CFTR* pourrait avoir un rôle, comme montré chez le rat [60], dans les mécanismes de spermiogenèse. Des résultats préliminaires ont d'ailleurs montré une augmentation des taux d'aneuploïdies chez les patients azoospermes ayant une mutation du gène *CFTR* [9]. Seule l'étude des patients normospermiques, hétérozygotes pour une mutation du gène *CFTR*, pourrait nous permettre de vérifier que cette altération génique est liée ou non à un risque modérément augmenté d'aneuploïdie spermatique.

### Prédisposition génétique à l'infertilité

La fréquence de 15 % des infertilités laisse à supposer que l'infertilité n'est probablement pas une pathologie monofactorielle mais bien multifactorielle, comme le sont les pathologies cardiovasculaires, le diabète, etc. Une des façons d'étudier la génétique de la prédisposition aux infertilités repose sur l'analyse de polymorphismes génétiques.

Des études de type cas-témoin, comparant une population d'hommes infertiles par déficit de la spermatogenèse (oligospermes et azoospermes d'origine sécrétoire) à une population témoin de patients à spermatogenèse normale, ont déjà été entreprises, et les études préliminaires de certains auteurs, pratiquées sur certains gènes impliqués dans la spermatogenèse, comme *USP26* [12], les gènes de la protamine (*PRM1* et 2) [61-64], des protéines de transition TNP1 et 2 [65], *SPO11* [63, 66,67], *REα* [68], semblent montrer des résultats encourageants.

Récemment, il a été montré, chez des hommes infertiles, le rôle de polymorphisme de gène ubiquitaire. Il s'agit de

**Tableau 4** Syndrome clinique et infertilité masculine

Syndrome	Position	Locus du gène
Insensibilité aux androgènes	Xq11-12	<i>AR</i>
Azoospermie (Y-linked)	Yq11	Multiples gènes <i>AZF</i>
Syndrome de Bardett-Biedl	16q21	<i>BBS2</i>
Mucoviscidose (CF)	7q31.2	<i>CFTR</i>
Aplasie congénitale des canaux déférents (CBAVD)	7q31.2	<i>CFTR</i>
Cryptorchidie	19q13.2	<i>INSL3</i> <i>LGR8-GREAT</i>
Dystrophie myotonique (DM-1)	19q13.2-q13.3	<i>DMPK</i>
X-Fragile (FRAXA)	Wq27.3	<i>FMR-1</i>
Globozoospermie	6q21	<i>CAL/GOPC</i>
	6q13.3-2	<i>CSNK2A2</i>
Syndrome de Gorlin (PPS)	1q32	Non connu
Kallmann 1 (X-linked) Anosomia	Xp22.3	<i>KAL-1</i>
Kallmann 2 (dominant)	8p11-12	<i>FGFR1</i>
Kallmann 3 (recessif)	Non connu	Non connu
Syndrome de Kartagener	5p15-p14	<i>DNAH5</i>
	7p21	<i>DNAH11</i>
	9p21-p13	<i>DNAH1</i>
Syndrome de McKusick-Kaufman (MKKS)	20p12	<i>MKKS</i>
Syndrome de l'ADN cassure mitochondriale	15q25	<i>POLG</i>
Syndrome de Noonan (NS1)	12q24.1	<i>PTPN11</i>
Syndrome de Prader-Willi (PWS)	15q11-13	<i>SNRPN</i> <i>Necedin</i>
Syndrome de Rothmund-Thomson (RTS)	8q24.3	<i>RECQL4</i>
Syndrome de Stein-Leventhal (PCO)	15q23-24	<i>CYP11A</i>
Syndrome de Werner (WRN)	8p12-p11.2	<i>RECQL2</i>
Syndrome de Denys-Drash	11p13	<i>WT1</i>

l'allèle variant du polymorphisme en -308 du gène du TNF, cytokine ayant des actions multiples au niveau de l'organisme. Celui-ci semble être associé à un défaut de la production des gamètes et à des altérations de leur mobilité [69]. Ce SNP, qui correspond à la substitution d'une guanine (G, définissant l'allèle commun TNF308.1) par une adénine (A, pour l'allèle variant TNF308.2) à la position -308 dans la région du promoteur du gène du TNF, entraîne une surexpression du TNF. Cela laisse entrevoir un possible essai thérapeutique pour les patients ayant une altération de la mobilité spermatique et/ou de la spermatogenèse, par des traitements anti-TNF pour tenter de restaurer la spermatogenèse ou, du moins, l'améliorer en diminuant le taux de TNF.

## Discussion

Si la grande majorité des infertilités sont isolées cliniquement, certaines, plus rares, sont associées à une pathologie, on parlera alors d'infertilité syndromique. Le cas le plus fréquent à rechercher étant la mucoviscidose.

Lorsqu'une modification de séquence nucléotidique est découverte dans un des gènes ci-dessus, il est souvent difficile de valider son implication fonctionnelle et donc de faire la distinction entre un simple polymorphisme génétique et une mutation délétère. C'est le cas par exemple des cas controversés du récepteur aux androgènes (AR) ou de USP9Y.

Aujourd'hui, un grand nombre de cas sont associés à des données histologiques testiculaires. Cependant, ces résultats observés au stade adulte de la gonade ne reflètent pas les événements primaires qui ont eu lieu lors du développement embryonnaire testiculaire.

Dans la majorité des cas, la cause de l'infertilité est inconnue, et pourtant, de grands progrès des techniques de l'AMP ont été faits. Cela a permis aux couples de procréer. Nous nous trouvons ainsi dans une situation inverse de « l'eugénisme », avec le risque de transmettre une anomalie génétique à la descendance.

Importance de la découverte d'une cause génétique pour l'aide au diagnostic, le conseil génétique, mais aussi pour un accroissement de nos connaissances fondamentales en biologie de la reproduction.



## Références

- Hassold T, Hall H, Hunt P (2007) The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. *Hum Mol Genet* 16(Spec n° 2):R203–R208
- Hassold T, Hunt P (2001) To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet* 2:280–291
- Simpson JL, De La Cruz F, Swerdloff RS, et al (2003) Klinefelter syndrome: expanding the phenotype and identifying new research directions. *Genet Med* 5:460–468
- Guichaoua MR, Delafontaine D, Noël B, Luciani JM (1993) Infertilité masculine d'origine chromosomique. *Contracept Fertil Sex* 21:113–1121
- Solari AJ (1999) Synaptonemal complex analysis in human male infertility. *Eur J Histochem* 43:265–276
- Vogt PH, Falcao CL, Hanstein R, Zimmer J (2008) The AZF proteins. *Int J Androl* 31:383–394
- Laron Z, Dickerman Z, Zamir R, Galatzer A (1982) Paternity in Klinefelter's syndrome: a case report. *Arch Androl* 8:149–151
- Mroz K, Hassold TJ, Hunt PA (1999) Meiotic aneuploidy in the XXY mouse: evidence that a compromised testicular environment increases the incidence of meiotic errors. *Hum Reprod* 14:1151–1156
- Bouazzi H, Bailly M, Hammoud I, et al (2008) Vers une identification des mécanismes à l'origine des aneuploïdies spermatiques chez les patients azoospermiques à caryotype normal. XXV<sup>e</sup> congrès de la SALF, Hammamet, Tunisie
- Benet J, Oliver-Bonet M, Cifuentes P, et al (2005) Segregation of chromosomes in sperm of reciprocal translocation carriers: a review. *Cytogenet Genome Res* 111:281–290
- Kékesi A, Erdei E, Trk M, et al (2007) Segregation of chromosomes in spermatozoa of four Hungarian translocation carriers. *Fertil Steril* 88(212): e5–e11
- Nishikawa N, Sato T, Suzumori N, et al (2008) Meiotic segregation analysis in male translocation carriers by using fluorescent in situ hybridization. *Int J Androl* 31:60–66
- Perrin A, Douet-Guilbert N, Laudier B, et al (2007) Meiotic segregation in spermatozoa of a 45,XY,-14,der(18)t(14;18)(q11;p11.3) translocation carrier: a case report. *Hum Reprod* 22:729–732
- Wiland E, Midro AT, Panasiuk B, Kurpisz M (2007) The analysis of meiotic segregation patterns and aneuploidy in the spermatozoa of father and son with translocation t(4;5)(p15.1;p12) and the prediction of the individual probability rate for unbalanced progeny at birth. *J Androl* 28:262–272
- Escudero T, Abdelhadi I, Sandalina M, Munné S (2003) Predictive value of sperm fluorescence in situ hybridization analysis on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for translocations. *Fertil Steril* 79(Suppl 3):1528–1534
- Baccetti B, Bruni E, Collodel G, et al (2003) 10, 15 reciprocal translocation in an infertile man: ultrastructural and fluorescence in situ hybridization sperm study: case report. *Hum Reprod* 18:2302–2308
- Pujol A, Benet J, Staessen C, et al (2006) The importance of aneuploidy screening in reciprocal translocation carriers. *Reproduction* 131:1025–1035
- Guttenbach M, Michelmann HW, Hinney B, et al (1997) Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47,XXY Klinefelter's karyotype: a FISH analysis. *Hum Genet* 99:474–477
- Machev N, Gosset P, Warter S, et al (2005) Fluorescence in situ hybridization sperm analysis of six translocation carriers provides evidence of an interchromosomal effect. *Fertil Steril* 84:365–373
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E (2004) Klinefelter's syndrome. *Lancet* 364:273–283
- Pellestor F, Imbert I, Andréo B, Lefort G (2001) Study of the occurrence of interchromosomal effect in spermatozoa of chromosomal rearrangement carriers by fluorescence in situ hybridization and primed in situ labelling techniques. *Hum Reprod* 16:1155–1164
- Giltay JC, Kastrop P, Tiemessen CH, et al (1999) Sperm analysis in a subfertile male with a Y;16 translocation, using four-color FISH. *Cytogenet Cell Genet* 84:67–72
- Mennicke K, Diercks P, Schlieker H, et al (1997) Molecular cytogenetic diagnostics in sperm. *Int J Androl* 20:11–19
- Perrin A, Douet-Guilbert N, Le Bris MJ, et al (2008) Segregation of chromosomes in sperm of a t(X;18)(q11;p11.1) carrier inherited from his mother: case report. *Hum Reprod* 23:227–230
- Vialard F, Guthauser B, Bailly M, et al (2005) Le risque chromosomique pour un patient porteur d'une translocation t(X;2) concerne non seulement la translocation, mais aussi la ségrégation XY. *Andrologie* 15:328–333
- Ogur G, Van Assche E, Vegetti W, et al (2006) Chromosomal segregation in spermatozoa of 14 Robertsonian translocation carriers. *Mol Hum Reprod* 12:209–215
- Roux C, Tripogney C, Morel F, et al (2005) Segregation of chromosomes in sperm of Robertsonian translocation carriers. *Cytogenet Genome Res* 111:291–296
- Anton E, Blanco J, Egozcue J, Vidal F (2005) Sperm studies in heterozygote inversion carriers: a review. *Cytogenet Genome Res* 111:297–304
- Morel F, Laudier B, Guérif F, et al (2007) Meiotic segregation analysis in spermatozoa of pericentric inversion carriers using fluorescence in situ hybridization. *Hum Reprod* 22:136–141
- Bhatt S, Moradkhani K, Mrasek K, et al (2007) Breakpoint characterization: a new approach for segregation analysis of paracentric inversion in human sperm. *Mol Hum Reprod* 13:751–756
- Vialard F, Delanete A, Clement P, et al (2007) Sperm chromosome analysis in two cases of paracentric inversion. *Fertil Steril* 87(418): e1–e5
- Lefort G, Blanchet P, Belgrade N, et al (2002) Stable dicentric duplication: deficiency chromosome 14 resulting from crossing-over within a maternal paracentric inversion. *Am J Med Genet* 113:333–338
- Vergnaud G, Page DC, Simmler MC, et al (1986) A deletion map of the human Y chromosome based on DNA hybridization. *Am J Hum Genet* 38:109–124
- Vollrath D, Foote S, Hilton A, et al (1992) The human Y chromosome: a 43-interval map based on naturally occurring deletions. *Science* 258:52–59
- Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, et al (1997) Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med* 336:534–539
- Reijo R, Alagappan RK, Patrizio P, Page DC (1996) Severe oligozoospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y chromosome. *Lancet* 347:1290–1293
- Reijo R, Lee TY, Salo P, et al (1995) Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel *RNA-binding protein* gene. *Nat Genet* 10:383–393
- Tiepolo L, Zuffardi O (1976) Localization of factors controlling spermatogenesis in the non-fluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 34:119–124
- Krausz C, Giachini C (2007) Genetic risk factors in male infertility. *Arch Androl* 53:125–133
- McElreavey K, Krausz C, Bishop CE (1999) The human Y chromosome and male infertility. In: McElreavey K (ed), *The genetic basis of male infertility*. Springer, Heidelberg, pp. 211
- Chang PL, Sauer MV, Brown S (1999) Y chromosome microdeletion in a father and his four infertile sons. *Hum Reprod* 14:2689–2694

42. Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, et al (2003) The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 423:825–837
43. Krausz C, Degl'Innocenti S, Nuti F, et al (2006) Natural transmission of *USP9Y* gene mutations: a new perspective on the role of *AZF* genes in male infertility. *Hum Mol Gen* 15:2673–2681
44. Sun C, Skaletsky H, Birren B, et al (1999) An azoospermic man with a de novo point mutation in the Y-chromosomal gene *USP9Y*. *Nat Genet* 23:429–432
45. Cooke HJ, Saunders PT (2002) Mouse models of male infertility. *Nat Rev Genet* 3:790–7801
46. Matzuk MM, Lamb DJ (2002) Genetic dissection mammalian infertility pathways. *Nat Cell Biol* 4:41–49
47. Hunt PA, Hassold TJ (2002) Sex matters in meiosis. *Science* 296:2181–2183
48. Miyamoto T, Hasuike S, Yorgev L, et al (2003) Azoospermia in patients heterozygous for a mutation in *SYCP3*. *Lancet* 362:1714–17149
49. Mondon-Pépin B, Touraine P, Kuten F, et al (2008) Genetic investigation of four meiotic genes in women with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol* 158:107–115
50. Westerveld GH, Korver CM, Van Pelt AM, et al (2006) Mutations in the testis-specific *NALP14* gene in men suffering from spermatogenic failure. *Hum Reprod* 21:3178–184
51. Dam AH, Kosciński I, Kremer JA (2007) Homozygous mutation in *SPATA16* is associated with male infertility in human globozoospermia. *Am J Hum Genet* 81:813–820
52. Avidan N, Tamary H, Dgany O (2003) *CATSPER2*, a human autosomal non-syndromic male infertility gene. *Eur J Hum Genet* 11:497–502
53. Zhang Y, Malekpour M, Al-Madani N, et al (2007) Sensorineural deafness and male infertility: a contiguous gene deletion syndrome. *J Med Genet* 44:233–240
54. Zuccarello D, Ferlin A, Cazzadore C, et al (2008) Mutations in *Dynein* genes in patients affected by isolated non-syndromic asthenozoospermia. *Hum Reprod* 23:1957–1962
55. Devillard F, Metzler-Guillemain C, Pelletier R, et al (2002) Polyploidy in large-headed sperm: FISH study of three cases. *Hum Reprod* 17:1292–1298
56. Guthauser B, Vialard F, Dakouane M, et al (2006) Chromosomal analysis of spermatozoa with normal-sized heads in two infertile patients with macrocephalic sperm head syndrome. *Fertil Steril* 85(3): 750.e5–e7
57. Dieterich K, Soto Rifo R, Faure AK, et al (2007) Homozygous mutation of *AURKC* yields large-headed polyploid spermatozoa and causes male infertility. *Nat Genet* 39:661–665
58. Claustres M (2005) Molecular pathology of the *CFTR* locus in male infertility. *Reprod Biomed Online* 10:14–41
59. Weiske WH, Sizler N, Schroeder-Printzen I, Weidner W (2000) Clinical findings in congenital absence of the vasa deferentia. *Andrologia* 32:13–18
60. Gong XD, Li JC, Cheung KH, et al (2001) Expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in rat spermatids: implication for the site of action of antispermatogenic agents. *Mol Hum Reprod* 7:705–713
61. Iguchi N, Yang S, Lamb DJ, Hecht NB (2006) An SNP in protamine 1: a possible genetic cause of male infertility? *J Med Genet* 43:382–384
62. Oliva R (2006) Protamines and male infertility. *Hum Reprod Update* 12:417–435
63. Paduch DA, Mielnik A, Schlegel PN (2005) Novel mutations in testis-specific *ubiquitin protease 26* gene may cause male infertility and hypogonadism. *Reprod Biomed Online* 10:747–754
64. Tanaka H, Miyagawa Y, Tsujimura A, et al (2003) Single nucleotide polymorphisms in the *protamine-1* and *-2* genes of fertile and infertile human male populations. *Mol Hum Reprod* 9:69–73
65. Miyagawa Y, Nishimura H, Tsujimura A, et al (2005) Single-nucleotide polymorphisms and mutation analyses of the *TNP1* and *TNP2* genes of fertile and infertile human male populations. *J Androl* 26:779–786
66. Christensen GL, Ivanov IP, Atkins JF, et al (2005) Screening the *SPO11* and *EIF5A2* genes in a population of infertile men. *Fertil Steril* 84:758–760
67. Sugiura-Ogasawara M, Suzumori K (2005) Can preimplantation genetic diagnosis improve success rates in recurrent aborters with translocations? *Hum Reprod* 20:3267–3270
68. Galan JJ, Guarducci E, Nuti F, et al (2007) Molecular analysis of estrogen receptor alpha gene *AGATA* haplotype and *SNP12* in European populations: potential protective effect for cryptorchidism and lack of association with male infertility. *Hum Reprod* 22:444–449
69. Tronchon V, Vialard F, El Sirkasi M, et al (2008) Tumor necrosis factor-alpha -308 polymorphism in infertile men with altered sperm production or motility. *Hum Reprod* 23(12):2858–2866